

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Obecná Biologie



Jiří Kryštof Jarmar

DEFAULT MODE NETWORK: ONTOGENEZE
DEFAULT MODE NETWORK: ONTOGENY

Bakalářská práce

Vedoucí práce: PhDr. RNDr. Tereza Nekovářová, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení o autorství práce

Prohlašuji, že jsem práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 6.5.2019

podpis

Poděkování:

Rád bych poděkoval své vedoucí práce PhDr. RNDr. Tereze Nekovářové, Ph.D. za její vědeckou práci, znalosti, ochotu a komunikaci během roku. Dále bych rád poděkoval dnes roční Izabele Macháčkové, že ve mně probouzela motivaci a nadšení studovat vývoj dětského mozku, a Vojtěchu Hlaváčkoví za možnost diskutovat s ním studie z neurověd, a upevňovat si tak své další poznávání.

Abstrakt:

Default mode network je funkční distribuovaná síť mozku skládající se z řady komponent. Aktivně se na ní podílejí regiony, které v neurovizuálních studiích vykazují zvýšený metabolismus během introspektivních, endogenních úloh, jako je mentální sebereflexe. Tedy takových, které postrádají vnější stimul. Naopak vykazují sníženou aktivitu během exogenních úloh, kde se pozornost jedince soustředí na vnější prostředí a vnější stimul. Tato práce se systematickým přístupem zaměřuje na výrazné prvky ontogeneze *default mode network* v jednotlivých periodách rané ontogeneze od narození po dospělost, kdy podstupuje změny ve funkční i strukturní konektivitě. Tyto dozrávající vztahy jsou důležité pro mentálně kognitivní vývoj jedince. Po obecné charakteristice *default mode network* se první část práce zaměřuje na charakteristiku funkčních sítí a na statistickou metodiku měření jejich povahy. Dále jsou zmíněny výrazné prvky ontogeneze mozku, a poté následuje identifikace a lokalizace významných regionů DMN. Nejdůležitější je poslední část, která poskytuje výčet dosavadních významných pozorování ze srovnávacích studií rané ontogeneze DMN.

Klíčová slova : Default mode network, funkční síť, fMRI, ontogeneze

Abstract:

Default mode network is a functional network system in a brain, comprising of other sub-components. It is activated during tasks focused on the inner monologue, mentalization, episodic memory or self-reflection. The DMN activity is generally described as default mode functioning of the brain in absence of external stimuli, on the other hand its activity is inhibited during the presence of it. This thesis focuses on the main factors and changes that occur during ontogeny of DMN from birth to adulthood, mainly in structural and functional connectivity and anticorrelation relationships with other brain networks. After a general characterization of DMN, the first part focuses on general characterization of functional brain networks and statistical methodology of measuring their relationships and maturity. It follows by the description of important events in brain development and identification of main anatomical regions of DMN. The most important part is the last one, which provides observations of comparative studies of DMN between children and adults. Here we describe main changes and trends in ontogeny of DMN.

Key words: Default mode network, functional network, fMRI, ontogeny

Seznam zkratek

ACC	anteriorní cingulární kortex
AG	angulární gyrus
AI	anteriorní inzula
aPFC	anteriorní prefrontální kortex
BA	brodmmanova oblast
CEN	centrální exekutivní síť
CL	mozeček
CMS	kortikální mediální struktury
CON	cingulo-operkulární síť
CT	cerebrální tonsily
DAG	dorsální síť pozornosti
dIPFC	dorsální laterální prefrontální kortex
DMN	default mode network
dmPFC	dorsomediální prefrontální kortex
FL	frontální lalok
fMRI	funkční magnetická rezonance
FPN	frontoparietální síť
HF	hippokampální formace
IPL	inferiorní parietální lalok
ITL	inferiorní temporální lalok
LS	laterální sulcus
LTC	laterální temporální kortex
mPFC	mediální prefrontální kortex
MTL	mediální temporální lalok
OL	okcipitální lalok
PC	precuneus
PCC	posterioorní cingulární kortex

PG	postcentrální gyrus
PHC	parahippokampální kortex
PL	parietální lalok
PPC	posteriórní parietální kortex
ROI	region zájmu
RSC	retrospleniální kortex
SN	salientní síť
supF	superiorní frontální gyrus
supT	superiorní temporální gyrus
TL	temporální lalok
TP	temporální pole
TPJ	temporoparietální spojení
vmPFC	ventrmediální prefrontální kortex

Obsah

ÚVOD K TÉMATU	8
1. Charakteristika funkčních sítí	9
1.1. Specificky aktivované funkční sítě	9
1.2. Modely pro měření integrace funkčních sítí	11
2. Default mode network a kognitivní zpracování	13
2.1. Mentalizace a teorie mysli	13
2.2. Epizodická paměť	14
3. Lokalizace default mode network	15
3.1. Primární struktury (CMS)	15
3.2. Sekundární struktury	17
4. Ontogeneze neuronových map	19
4.1. Myelinizace a prořezávání	19
4.2. Segregace a Integrace	20
5. Ontogeneze DMN	21
5.1. Raná ontogeneze do dvou let	22
5.2. Ontogeneze: školní věk a srovnání s dospělostí	25
5.3. Antikorelace s ostatními sítěmi	33
6. Závěr	35
7. Použitá literatura	36

ÚVOD K TÉMATU

Mozek je uspořádán do anatomických struktur, které spolu funkčně korelují během specifických mentálních úkonů. Na základě těchto korelací rozlišujeme v mozku několik propojených regionů, které zobrazují simultánní metabolickou aktivitu a jsou funkčně a strukturně propojené. Tímto formují tzv. funkčních sítě. Ve fMRI studiích se taková funkční konektivita měří jako dočasná koherence, nebo statistická závislost aktivity mezi měřenými oblastmi neuronů. Takovou funkčně integrovanou komplexní sítí je i tzv. *default mode network*. K jejímu objevu došlo náhodou, když Shulman a jeho tým v roce 1997 zaznamenali selektivně inhibovanou aktivitu v oblastech cerebrálního kortexu během úloh s vizuální, na cíl zaměřenou pozorností (Shulman et al., 1997). Raichle v roce 2001 během dalších neurovizuálních experimentů toto popsal jako defaultní aktivitu mozku během klidového stavu (Raichle et al., 2001). Z těchto pozorování vzešla základní identifikace regionů a definice DMN. Aktivně se na ní podílejí regiony, které v neurovizuálních studiích vykazují zvýšený metabolismus během introspektivních, endogenních úloh, jako je mentální sebereflexe (Gusnard et al., 2001). Tedy takových, které postrádají vnější stimul. Naopak vykazují sníženou aktivitu během exogenních úloh, kde se pozornost jedince soustředí na vnější prostředí a vnější stimul (Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997). Funkční síť, které se podílí na exogenní pozornosti, v úlohách silně negativně korelují, až antikorelují s *default mode network* (Fox et al., 2005). Zralá DMN je tak důležitou součástí vyvinuté kognice člověka a podílí se na biologických mechanismech sebe-reflexe a mentalizace, což umožňuje jedinci zaujímat alternativní perspektivy, jako cestovat v myšlenkách do minulosti, představovat si budoucí scénáře a zaujímat perspektivu druhé osoby (Andrews-Hanna et al., 2010; Fonagy and Target, 1996). Anomálie v ontogenezi DMN mohou vyústit v narušení kognice a běžného života. V současné době je abnormální ontogeneze DMN spojována s patologiemi jako autismus, ADHD, deprese či schizofrenie. Porozumění celému dynamickému procesu ontogeneze DMN může přinést více poznání v tom, jak tyto patologie fungují a jak se ve vývoji jedince utváří, stejně jako v tom, jak se utváří kognice od narození po dospělost. Cílem této práce je podat obrázek o tom, jaké poznání nám výzkum rané ontogeneze mozku a funkční sítě DMN dosud přinesl.

1. Charakteristika funkčních sítí

Funkční sítě jsou soubory anatomických regionů v mozku, které se souběžně dočasně metabolicky aktivují během neurovizuálních fMRI a PET měření při vykonávání specifického úkonu. Formálně se jedná o síť anatomicky vymezených elementů v systému, které jsou reprezentovány tzv. nody a funkčními a strukturními propojeními mezi nimi (Bressler and Menon, 2010; Power et al., 2013). Pro studium kognice a celostní aktivity mozku se fMRI a PET měření soustřeďují na systémy organizovaných mozkových sítí a neuronálních ansáblů, avšak mozková aktivita se zakládá na dalších funkčních podsystémech, které lze mapovat. Těmi jsou jednotlivé interakce mezi neurony, synaptické populace nebo genové a proteinové interakce.

1.1. Specificky aktivované funkční sítě

Integrovaná aktivita jednotlivých oblastí na úrovni neuronálních regionů pozorována pomocí fMRI metod rozděluje mozek na řadu funkčně odlišných sítí. Tyto definované sítě pak korelují, nebo slabě či silně antikorelují s ostatními sítěmi na základě aktivity během specifických úkonů. (Uddin et al., 2009)

Podnětem inhibované sítě (DMN)

Mozek je spontánně metabolicky aktivní i během nevykonávané aktivní pozornosti. Tuto aktivitu identifikoval v roce 1997 Shulman et al. a v roce 2001 ji ve studii M. Raichle popsal jako defaultní stav mozku během klidu a selektivní inhibice exogenních podnětů. V roce 2006 J.S. Damoiseaux měřila tento klidový stav pomocí fMRI v rámci různých činností a zaznamenala několik oddělených vzorů spontánní metabolické aktivity. Identifikovala je jako 10 klidových sítí závisle na tom, v jaké činnosti a v jakém anatomickém vzorci se zobrazují. V její studii se spontánní aktivita mozku překrývala s regiony podílejícími se na motorických a exekutivních funkcích, vizuálním a auditivním zpracování, paměti a na *default mode network*. Z těchto experimentů plyne, že mozek během klidu a nevykonávané aktivní pozornosti na žádný z exogenních podnětů vykazuje spontánní flukтуаční metabolickou aktivitu ve specificky distribuovaných regionech. Tuto aktivitu lze

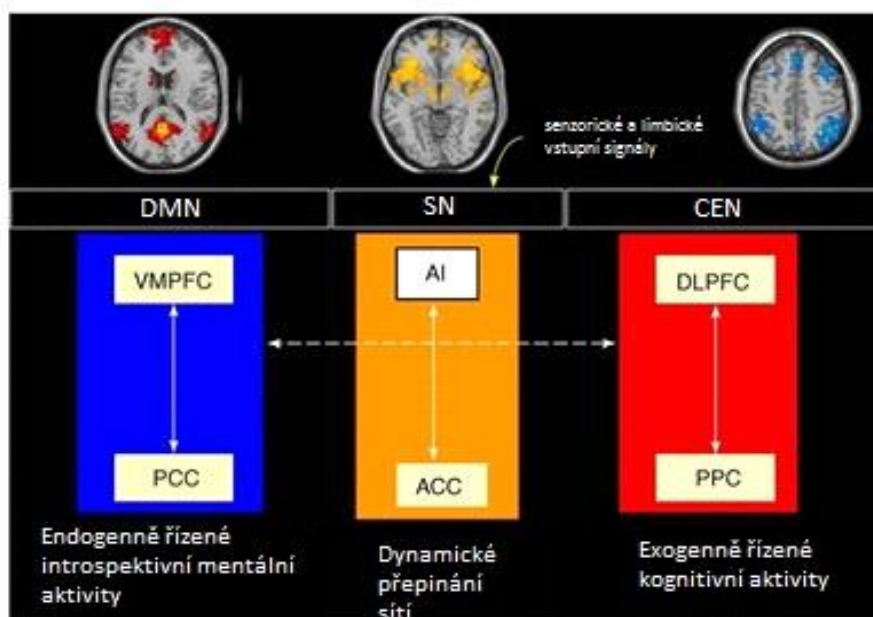
přisoudit několika funkčním sítím aktivujícím se v odlišných kontextech. Dané vzorce metabolické aktivity se tak označují jako podnětem inhibované nebo klidové sítě. Mezi ně se řadí právě i *default mode network*. (Damoiseaux et al., 2006; Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997)

Podnětem stimulované sítě (CEN)

Během úkonů zaměřených na podnět a během exogenní pozornosti se aktivují specifické regiony charakterizovány jako podnětem stimulované nebo *centrální exekutivní sítě* CEN. Dosenbach je ve studii z roku 2006 rozděluje na 2 typy sub-sítí. CEN podle něj utváří *cingulo-operkulární CON* a *fronto-parietální síť FPN*, kterou lze podle specifické aktivity rozdělit na *pravou fronto-parietální síť RFPN*, *levou fronto-parietální síť LFPN* a *dorsální síť pozornosti DAG*. Navzájem spolu koreluji metabolickou aktivitou během exogenní pozornosti a různých úkonů. CEN se tak podílí na pozornosti na vnější stimul, udržování a manipulaci s informacemi v pracovní paměti a ve vyhodnocování a rozhodování v daném kontextu (Corbetta et al., 1998; Dosenbach et al., 2006; Miller and Cohen, 2001; Seeley et al., 2007). DMN a CEN fungují antikorelačně a podílí se na odlišných kognitivních úkonech (Uddin et al., 2009).

Salientní síť (SN)

V kognitivním zpracovávání neustále probíhají dva proudy stimulů. Exogenní a endogenní. SN funguje jako přepínač signálu mezi sítěmi CEN a DMN. Zakládá se na strukturách *anteriorní insuly AI* a *anteriorního cingulárního kortexu ACC*, které se podílí na efektivním vyhodnocování informačních proudů z vnějších a vnitřních zdrojů a distribuci signálu pro aktivaci jedné ze sítí CEN nebo DMN (Nekovarova et al., 2014; Seeley et al., 2007; Sridharan et al., 2008).



Obr.1. Model přepínání mezi neuronálními sítěmi během endogenní a exogenní mentální aktivity, ve kterém salientní síť hraje ústřední roli. Sensorické a limbické vstupy jsou v salientní síti vyhodnocovány anteriorní inzulou a anteriorním cingulárním kortexem. Převzato z Bressler and Menon, 2010. Pro další studium lze čerpat i z Nekovarova et al., 2014.

1.2. Modely pro měření integrace funkčních sítí

Pro hlubší porozumění vztahům, vzájemné odlišnosti a integraci jednotlivých sítí je potřeba vytvořit adekvátní metodologii pro jejich měření. Mozek je rozdělen do několika úrovní elementů od buněk, přes jednotlivé ansáby a populace neuronů, až po funkční sítě. Funkční síť utváří vzájemné dynamické vztahy, které měříme pomocí jejich vzájemné konektivity a koherence. Pozorovaným prvkem v neurovizuacích studiích jsou tři hlavní typy konektivity napříč mozkem. Strukturní konektivita je reprezentována fyzickými spojeními mezi neuronálními regiony, jako jsou synaptická spojení a linie vláken bílé a šedé hmoty. Funkční konektivita reprezentuje dynamickou metabolickou aktivitu, která simultánně nastává a koreluje mezi jednotlivými regiony v časové jednotce. Efektivní konektivita je pak kauzální aktivitou společně aktivovaných regionů v čase. Zatímco strukturní konektivita zůstává v krátkém časovém úseku stabilní a mění se v dlouhodobém časovém horizontu, funkční a efektivní konektivita prochází neustálou remodelací v rámci milisekund během spontánní nebo podnětem stimulované kognice (Sporns, 2007). Výše zmíněné vztahy mozkové konektivity lze pro porozumění organizaci a funkcím anatomických struktur

analyzovat v matematických grafech. V současné době se pro tyto účely používá statistických grafových teorií.

Grafová teorie

Graf je zde matematickým popisem vztahu mezi jednotlivými měřenými elementy. Ty mezi sebou utváří vazby strukturní nebo funkční. Takovým elementem je v grafu tzv. "nod". V mozku je nod reprezentován jednotlivými neurony a populacemi neuronů a je definován pro fMRI neurovizuální metody jako region zájmu (angl. překl. „*region of interest*“) ROI. Mezi nody se dynamicky utváří vazby strukturní, funkční a efektivní. Tyto vazby jsou označovány jako tzv. "edges" a odpovídají synapsím, vláknům šedé a bílé hmoty nebo funkčním korelacím metabolické aktivity. Mírou vzájemné propojenosti a synchronizace utváří spolu s nody hlavní funkční elementy sítě, na základě nichž můžeme určit jejich funkční důležitost a centralitu v systému.

Obecně můžeme rozlišit vztahy mezi nody na krátké a dlouhé spoje. Krátké se objevují v lokální povaze sítě, charakteristické zejména pro neuronální regiony. Ty disponují bohatou vnitřní a chudší globální konektivitou. Pro ně je typický i vysoký stupeň tzv. shlukování (angl. překl. „*clustering*“). Nod, který je propojen se sousedními nody, které jsou propojené mezi sebou, disponuje vyšším stupněm shlukování, než nody, které jsou propojeny na globální úrovni. Jednotlivé regiony jsou tak od sebe více funkčně segregované a tvoří lokální populace. Grafy, které vykazují tyto vlastnosti, se řadí mezi "sítě malého světa" (Watts and Strogatz, 1998). Dlouhými spojeními disponují sítě s globální povahou, což znamená, že regiony jsou méně vnitřně propojeny a více vzájemně propojeny napříč mozkem. Globální regiony spolupracují na utváření větší integrované funkční sítě. Intenzitu drah z okolních nodů k měřenému nodu určuje stupeň centrality, který vypovídá, jak důležitou roli hraje nod v měřeném systému, v našem případě v populaci neuronů. Čím vyšší je naměřená centralita, tím metabolicky důležitější roli bude mít daná populace neuronů ve funkci regionu nebo sítě. Pro podrobnější studium – (Rubinov and Sporns, 2010).

2. Default mode network a kognitivní zpracování

Díky rozvoji neurovizuálních technologií lze za poslední dekády pozorovat v mozku anatomické základy pro mozkovou aktivitu a chování. Popularita studia funkčních sítí pomocí klidové fMRI za poslední roky roste a zkoumá se jejich role v různých kontextech kognice a nemoci. Speciálně studium fyziologie DMN je spojováno s různými typy kognice. Spontánní metabolická aktivita přítomná v hlavních regionech DMN během introspektivně zaměřených úkonů se překrývá s řadou kognitivních schopností, včetně sociální kognice a mentalizace (Gusnard et al., 2001).

2.1. Mentalizace a teorie mysli

Mentalizace je neoddělitelnou vlastností kognice dospělého člověka. Zahrnuje schopnost mentálního zaujímání odlišných perspektiv a mentální cestování časem z bezprostřední přítomné zkušenosti dané našimi smysly. Mentalizaci lze popsat i jako reflektování vlastních duševních stavů jako ověřitelné skutečnosti ve vztahu se svým okolím. Je součástí kognitivního vývoje, který zahrnuje vnímání své pozice a role v prostředí a postupnou identifikaci se sociální skupinou i se sebou samým. Vývoj mentalizace je postupný a dynamický od narození. (Fonagy and Target, 1997, 1996)

Ontogeneze mentalizace je předmětem studií zabývajících se teorií mysli a s ní souvisejících schopností odhadovat mentální stavy ostatních a odlišovat přesvědčení mé od přesvědčení někoho dalšího. V teorii mysli je během vývoje popsána řada změn chování a obohacování kognitivního repertoáru jedince. Například ve věku 6 měsíců je dítě schopno rozlišit pohyb neživých a živých objektů. Ve věku od 12 do 18 měsíců se objevují schopnosti pro sdílení pozornosti, kdy dítě sdílí zájem ostatních. Otáčí hlavu ve směru, kam se dívá matka, a předpokládá tam přítomnost nějakého objektu (Saxe, 2006). Dvouletá batolata dokáží rozlišit mezi realitou a zjevným předstíraným chováním a objevují se u nich tzv. sekundární reprezentace (Leslie, 1987). Přibližně ve stejném věku umí rozpoznat svůj obraz v zrcadle (Amsterdam, 1972). Kolem 4 roku života je dítě schopno zvládnout test mylného přesvědčení tzv. *false belief task*¹, a tak rozlišovat mezi vlastním a cizím přesvědčením a vytvářet si mínění o mínění někoho dalšího (Wimmer and Perner, 1983). Do věku mezi šesti a sedmi lety dítě nerozlišuje metaforu s ironií (Ackerman, 1981). V této

¹ False belief task – rozpoznání toho, že jedinci mají přesvědčení o světě, kterými se mohou lišit, protože se zakládají na jiných vědomostech. Nejčastěji testovaný pomocí Sally-Anne úlohy.

fázi ontogeneze teorie mysli dítě už dokáže rozlišit mezi přáním, přesvědčením a záměrem, je schopno sebe-reflexe a srovnávání sebe s chováním ostatních.

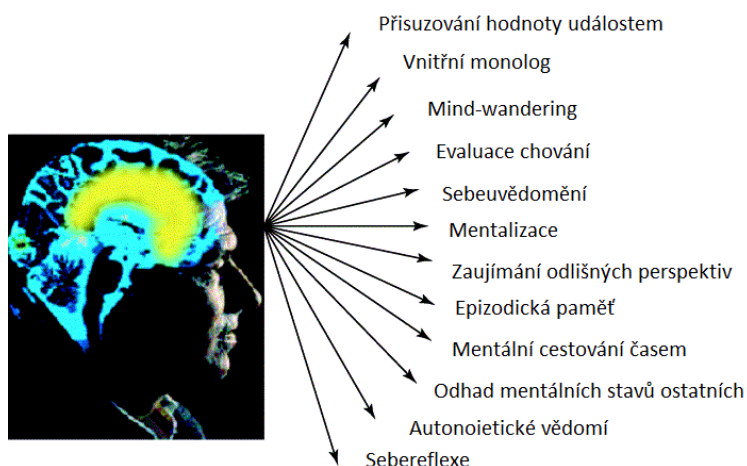
2.2. Epizodická paměť

Deklarativní paměť je typ paměti obsahující faktické informace, naučené koncepty a předešlé zkušenosti. Tulving 1994 ji rozděluje na *semantickou paměť* pro uchovávání pojmů, významů verbálních symbolů, faktů a pravidel a *epizodickou paměť* pro uchování osobní minulosti a autoetického vědomí (vědomí sebe a vnímání reprezentací osobních událostí v čase). Konsolidace^[2] epizodické paměti se zakládá na strukturách temporálního laloku, nejvíce pak na bilaterálním mediálním temporálním laloku MTL a jeho subsystémech, jako jsou hippokampální a parahippokampální oblasti. (Schacter and Tulving, 1994)

Důležitá role bilaterálního MTL a hippokampu v procesu ukládání vzpomínek se ukázala u pacienta známého jako HM. Tomu byly tyto struktury vyjmuty za účelem zmírnit epileptické záchvaty, jejichž aktivita vycházela právě z oblasti MTL. HM si po zákroku byl schopen vybavit události a vzpomínky do chvíle zhruba 14 dní před operací, ale utrpěl amnézií pro utváření nových epizodických vzpomínek. Na tomto případě se ukázalo, že hippokampus je pro utváření nových vzpomínek nezbytný. Na jeho strukturách jsou založeny procesy konsolidace paměti, kdy přijatá informace přechází z krátkodobé paměti do dlouhodobé a je na hippokampu po určitý čas závislá. (Scoville and Milner, 1957)

Struktury MTL také korelují s aktivitou regionů DMN (viz. kapitola: Lokalizace default mode network). Mentální aspekty DMN závisí na paměťových strukturách MTL a na dozrávání jejich funkční propojenosti během ontogeneze.

² Konsolidace – utváření nových paměťových stop a integrace do již existujících schémat



Obr.2. psychologické koreláty funkce DMN.

3. Lokalizace default mode network

3.1. Primární struktury (CMS)

Cingulum je součástí kortikálních středových struktur CMS a spoluutváří limbický systém mozku. Tato oblast byla Brodmanem rozdělena na anteriorní a posteriorní část skládající se z oblastí 24,25,32,33 utvářející anteriorní cingulární kortex ACC a z oblastí 23,29,30,31 formující posteriorní kortex (Palomero-Gallagher et al., 2009). Z neurovizuacích studií vyplývá, že se podílí na činnosti DMN, ve které vykazují aktivitu zejména regiony mediální prefrontální kortex (mPFC, Brodmanova oblast 9/10/12/24/25/32) (Ongür et al., 2003; Raichle et al., 2001) a posteriorní cingulární kortex (PCC, Brodmanova oblast 23/31) a k nim přilehlé struktury jako retrosplenální kortex (Rsp, Brodmanova oblast 29/30) a Precuneus (Pc, Brodmanova oblast 7m) (Vogt et al., 1992; Vogt and Laureys, 2005). Ty vykazují vysokou aktivitu během endogenních úloh postrádajících vnější stimul a inhibovanou aktivitu během exogenních úloh zaměřených na vnější stimul. Projevují se také v úlohách sebereflexe (Northoff and Bermpohl, 2004). Tyto regiony spolu se sekundárními přilehlými regiony vykazují vysoký stupeň centrality napříč integrovanou DMN, což značí jejich ústřední roli v systému. Většina neurovizuacích studií se proto zaměřuje právě na ně.

Region: posteriorní cingulární kortex (PCC), precuneus (Pc), retrospleniální kortex (Rsc)

PCC je lokalizován v posteromediálním kortexu uvnitř CMS v posteriorním cingulum (Parvizi et al., 2006). Tato oblast rovněž spolu s PCC zahrnuje precuneus a retrospleniální kortex (Vogt et al., 1992; Vogt and Laureys, 2005) PCC je aktivní v činnostech zahrnujících epizodickou paměť, uvažování o minulosti a budoucnosti, přisuzování hodnoty událostem nebo přisuzování mentálních stavů ostatním (Andreasen et al., 1995; Fink et al., 1996; Saxe, 2006; Vogt et al., 1992). Všechny tyto úlohy podtrhávají roli PCC, Rsc a Pc ve schopnosti mentalizace, zaujímání alternativních perspektiv a introspekce. Spojitost posteriorních struktur DMN s těmito činnostmi také značí strukturní i funkční korelace s aktivitou MTL v hippocampální oblasti (McCormick et al., 2014), která je anatomickým základem pro epizodickou paměť (Scoville and Milner, 1957).

Region: mediální prefrontální kortex (mPFC)

MPFC struktury projevují aktivitu během úloh teorie mysli (Buckner and Carroll, 2007). MPFC hraje roli v integraci kognitivních vstupů zahrnujících emoční zpracovávání a sebereflexi (Gusnard et al., 2001) a obsahuje struktury prefrontálního laloku, které se mohou specifikovat podle jejich aktivity na dorsální oblast (dmPFC) podporující aspekty sebe-hodnocení, včetně těch zahrnujících uvažování o sobě v budoucnosti a minulosti, a na ventrální oblast (vmPFC). Ta podle studií na jiných primátech než člověku má v mozku významnou roli v přijímání senzorických signálů z externího světa a těla skrze orbitofrontální kortex a distribuuje tyto signály dále do amygdaly, hypothalamu a periaquaduktálních šedých jader mezimozku v mozkovém kmeni. Spojitost s takovými anatomickými strukturami utváří pro vmPFC potenciál v sociálním, afektivním, motivačním chování a v kontrole emocí (Moran et al., 2006; Ongür and Price, 2000). Ventrální i dorsální část mPFC se spolu podílí na úkonech mentalizace a dalším kognitivním zpracování.

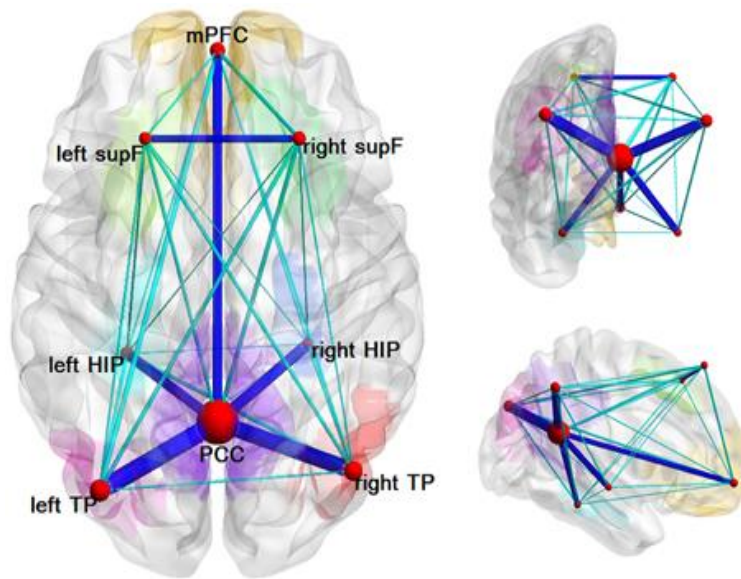
3.2. Sekundární struktury

Region: mediální temporální laloky (MTL), laterální temporální laloky (LTC), temporální pole (TP)

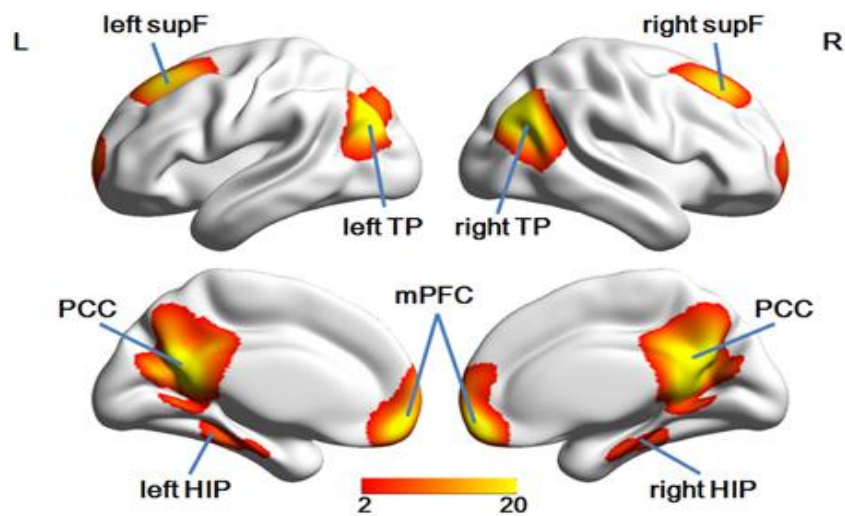
Na činnosti DMN se mimo regiony s vysokým stupněm centrality jako mPFC a PCC podílí i další struktury. Mezi ně patří i temporální lalok a jeho subregiony v mediální části. MTL jsou v mozku bilaterální oblasti zahrnující struktury hippocampu (CA oblast, dentální gyrus, subicularní oblasti) a přiléhající parahippokampální kortexy. MTL se podílí na deklarativní paměti, včetně epizodické (Squire et al., 2004). V DMN jsou výrazně aktivní hlavně struktury levého MTL, které posilují své spoje s PCC v ontogenezi jedince (Supekar et al., 2010). Dále se na DMN v temporálním laloku podílejí struktury temporálních polí TP, laterální temporální kortex LTC a temporoparietální spojení TPJ (Andrews-Hanna et al., 2010).

Region: temporoparietální spojení (TPJ), inferiorní parietální kortex (IPL), angulární gyrus (AG), superiorní frontální gyrus (supF)

TPJ je oblast mozku, kde se setkávají temporální a parietální lalok. Region se překrývá s ventrální částí IPL a AG. TPJ je aktivní v úlohách zahrnujících teorii mysli, mentalizaci a podílí se na zpracování informací z externího světa i stimulů uvnitř těla (Lombardo et al., 2011, 2010). Všechny tyto struktury se na DMN podílejí zejména ve funkční a strukturní korelaci s mPFC a PCC (Li et al., 2014). S aktivní DMN korelují dále subregiony superior frontálního gyru supF odpovídající oblasti BA8, která se podílí na pracovní paměti a koreluje aktivitou s oblastmi IPL, dlPFC a ACC (Beckmann et al., 2009; Li et al., 2014), dále inferiorní parietální kortex IPL a angulární gyrus AG, který je aktivní v úlohách pro selektivní pozornost a semantickou paměť (Li et al., 2014; Tao et al., 2015; Uddin et al., 2009).



Obr.3. Strukturní síť DMN s hlavními regiony. V grafu je znázorněno osm definovaných ROIs a strukturní konektivita mezi regiony. Velikost nodu odpovídá jeho naměřenému stupni centrality v síti ve vztahu s ostatními nody. Tmavě modrá barva odpovídá silnější denzitě spojů mezi regiony a světle modrá odpovídá slabším propojením mezi regiony. Převzato z (Tao et al., 2015).



Obr.4. Maska funkční korelace aktivity DMN regionů. Převzato z (Tao et al., 2015).

4. Ontogeneze neuronových map

4.1. Myelinizace a prořezávání

Ontogenezi jedince provází změny struktur mozku na úrovni bílé a šedé hmoty. V té nejranější fázi mozek podstupuje masivní nárůst hmoty, kdy během prvních dvou let dosahuje 80% celkového objemu (Groeschel et al., 2010). Disponuje tak hustou sítí nervových spojení, která se v průběhu ontogeneze začíná redukovat. Celkově během života ubývá množství neuronů a synapsí a mezi 2-16. rokem života se sníží denzita synapsí přibližně o 40-50 % (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher and de Courten, 1987). Tento proces se nazývá prořezávání a probíhá až do dospělosti. Redukují se tak nadbytečné synapse a posilují neuronové dráhy na dlouhé vzdálenosti. To je doprovázeno procesem myelinizace axonů, který zvyšuje efektivitu distribuce akčního potenciálu neuronem (Yakovlev and Lecours, 1966). Rozdíly ve vývoji objemu mozku jsou mezi bílou a šedou hmotou.

V rané fázi dochází ke strmému nárůstu objemu bílé hmoty, který dosahuje 80% kolem 1,5 roku života (Groeschel et al., 2010) a je dále následován lineárním nárůstem až do dospělosti (Giedd et al., 1999). Ten podporuje růst axonů, proliferace gliových buněk a myelinizace vláken (Yakovlev and Lecours, 1966). To samé je pozorováno u šedé hmoty, která podstupuje taktéž prudká expanze doprovázená nárůstem pyramidových buněk, synaptogenezí a dendritickou arborizací (Huttenlocher and de Courten, 1987). 80% celkového objemu dosahuje šedá hmota kolem 1 roku života, a poté podstupuje nelineární vývoj. V odlišných studiích byla naměřena maxima mezi 10. a 12. rokem (Giedd et al., 1999; Groeschel et al., 2010). Poté byl pozorován postupný pokles, jak dochází k synaptickému prořezávání (Groeschel et al., 2010; Sowell et al., 2003). V kontextu celkového objemu mozku a v širším časovém horizontu objem bílé hmoty a dlouhých spojů roste a objem šedé hmoty klesá v průběhu ontogeneze. Oba procesy se podílí na neustálém ustavování dynamické rovnováhy mezi prořezáváním a myelinizací, které formují neuronové mapy a spoluutváří substrát pro zralé kognitivní procesy.

4.2. Segregace a Integrace

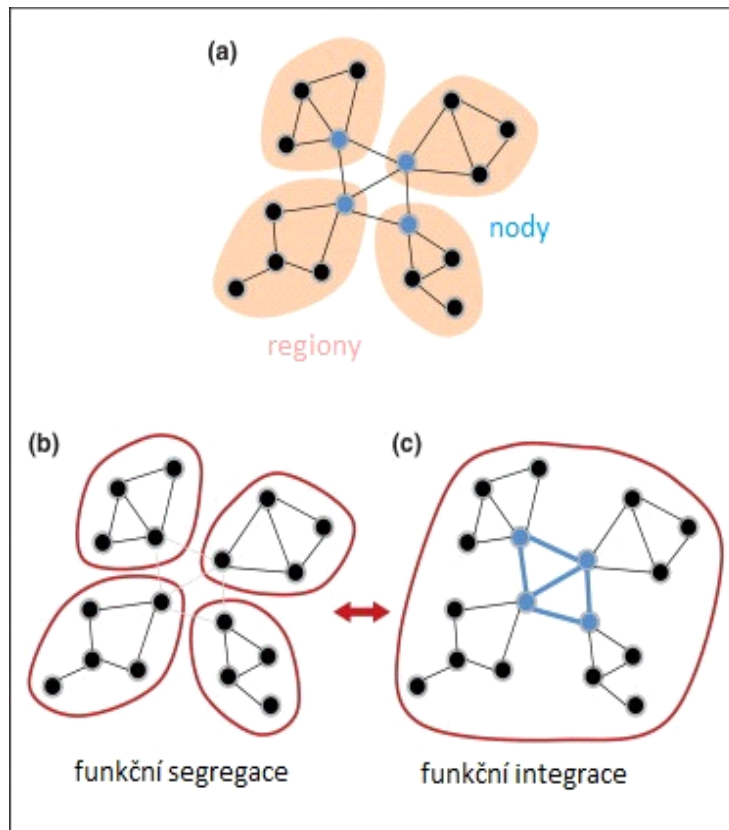
Strukturní změny a formování nových neuronových map ve vývoji mozku způsobují změny konfigurace funkčních nodů, regionů a celých sítí. Strukturní jednotky se tak začleňují do nových funkčních kontextů a formují komponenty nové s odlišnou charakteristikou a efektivní rolí v systému. V zásadě se tyto materiální změny dají popsat jako segregace a integrace. Strukturní změny v rámci obou procesů doprovází Hebbovo posilování neuronových spojení, myelinizace a synaptické prořezávání. Segregace a integrace jsou součástí restrukturalizace neuronových map a provází je změna systému z modelu lokálního malého světa do globálního integrovaného propojení jednotlivých komponent. To je součástí zdravého dozrávání všech neuronových sítí včetně DMN. (Fair et al., 2007; Sporns et al., 2007; Tononi et al., 1994)

Segregace

Když se podíváme zpět na modely grafové teorie, segregace je zde stav a proces, kdy jsou funkční a strukturní celky rozděleny do několika separovaných, vzájemně málo propojených regionů. Taková povaha sítě disponuje více lokálními vazbami a vztahy a méně globálními na dlouhou vzdálenost. Vyskytuje se tak ve formě tzv. sítě malého světa.

Integrace

Je to stav a dynamický proces, který spočívá v oslabování lokálních vazeb uvnitř segregovaných regionů, kdy se redukuje počet krátkých lokálních strukturních spojení. Současně dochází k posilování strukturních vazeb na dlouhé vzdálenosti, k posilování globální funkční konektivity a komunikace mezi regiony a k rozsáhlejší integraci komponent v systému sítě.



Obr.5. Nody, propojení mezi nimi a regiony hrají ústřední roli ve funkční povaze sítě, která se dynamicky mění během vývoje jedince. Znárodnění funkční segregace a integrace. Převzato ze Sporns, 2013.

5. Ontogeneze DMN

Dětská a dospělá DMN se v mnoha aspektech liší. Zatímco u dospělých je plně zralá DMN integrována v systém s bohatou a silnou sítí spojení mezi regiony, u dětí je propojena jen řídce (Fair et al., 2008; Supekar et al., 2010) a jeví jen primitivní známky zralé DMN s překrývající aktivitou s dalšími sítěmi (Gao et al., 2009). Právě strukturní konektivita prochází v období dospívání markantním vývojem. Významné strukturní komparativní změny se vyskytují zejména v CMS a dorsálním cingulum, které je hlavním strukturním spojením mezi regiony mPFC a PCC. Tam jsou měřitelné věkové rozdíly mezi množstvím šedé a bílé hmoty mezi regiony i stav integrity sítě, kdy v dětství převažuje lokální segregace nad globální integrací jednotlivých regionů. Oblast CMS prochází i významnými změnami ve funkční konektivitě. Studie probíhají na všech věkových kategoriích a zakládají se vždy na omezeném testovacím vzorku a odlišné metodologii.

5.1. Raná ontogeneze do dvou let

Na DMN v rané fázi ontogeneze zatím nelze čerpat z velkého množství studií, jelikož podrobit novorozence a děti nízkého věku neurovizuacím metodám je obtížné z různých důvodů. Významná pozorování na tomto poli pocházejí z několika málo studií na spících a mírně sedovaných dětech.

Stáří 1 měsíc

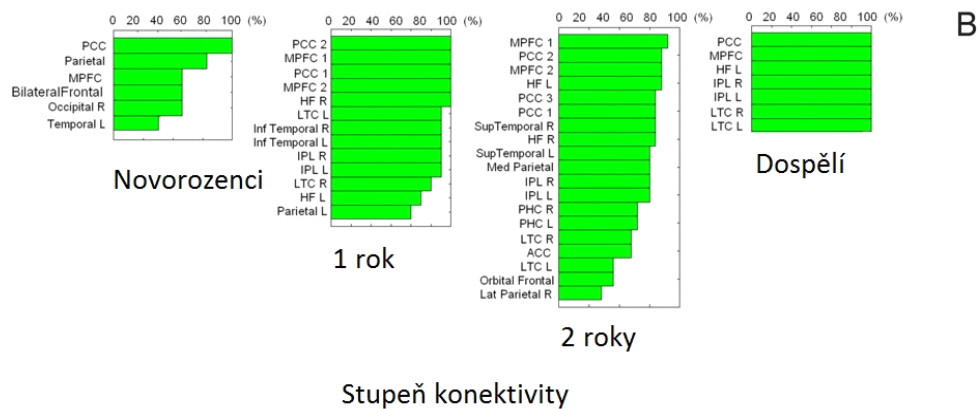
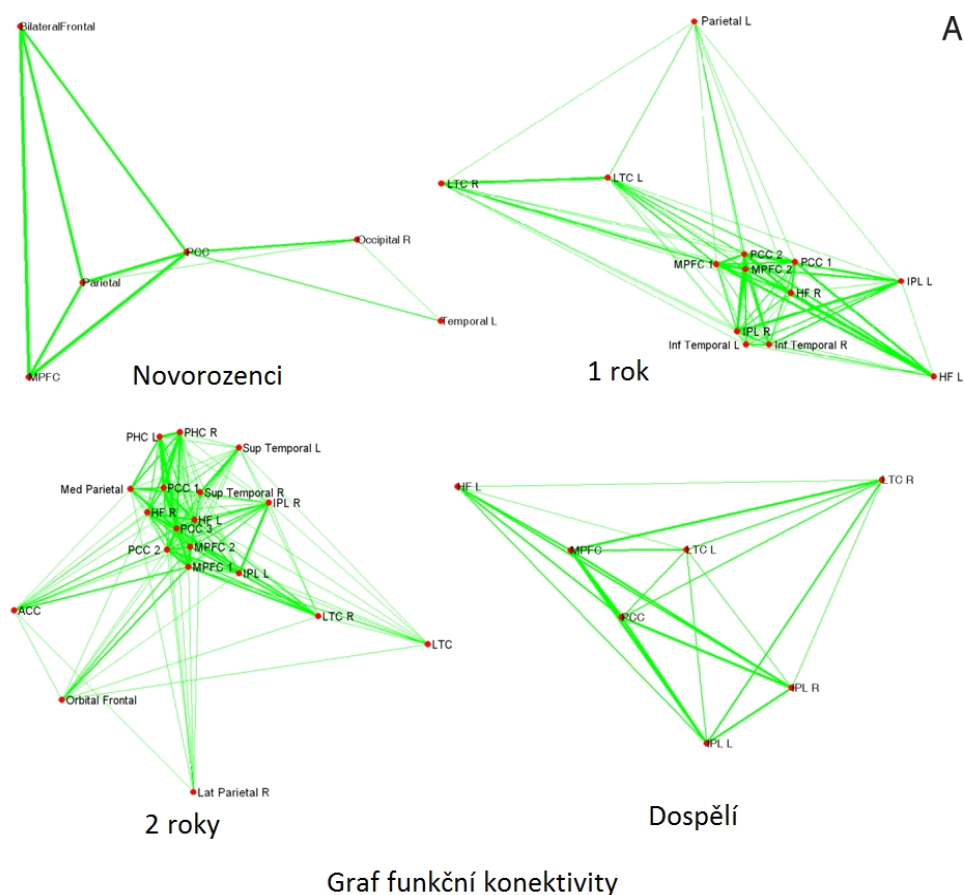
Fransson et al., 2007 studoval nejprve předčasně narozené novorozence ve věku 41 týdnů. Jeho výsledky poskytly záznam aktivity 5 funkčních klidových sítí v novorozeneckém mozku, které popsala Damoiseaux et al., 2006. Jmenovitě somatosenzorický a motorický kortex, bilaterální temporo/inferiorní parietální kortex zahrnující primární auditorní kortex, laterální kortex a mediální a laterální oblast anteriorního prefrontálního kortexu. To naznačuje, že už v tak mladém mozku jsou přítomny integrované regiony s globálními vazbami. Avšak mezi 5 pozorovanými sítěmi nezaznamenal žádnou integrovanou překrývající se aktivitu s DMN regiony, jak je identifikovali Shulman a Raichle v roce 2001.

Stáří 2 týdny - 2 roky

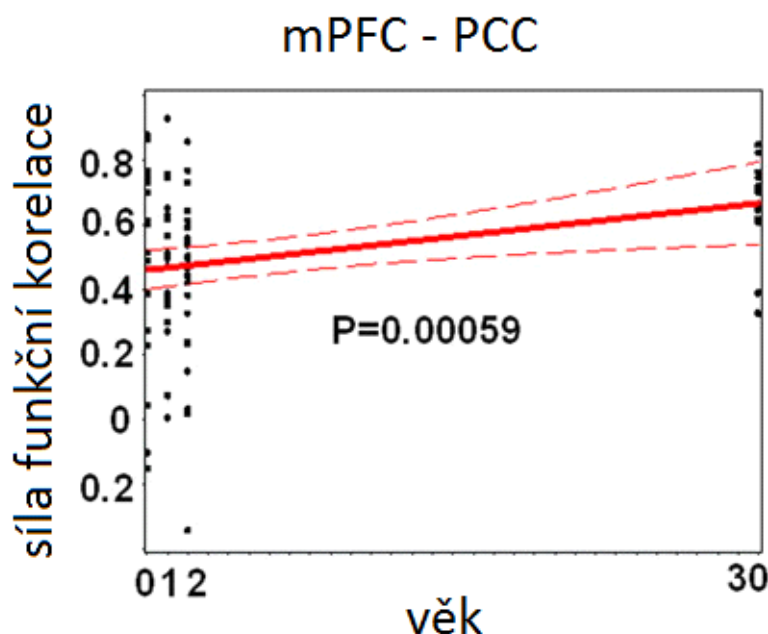
Další významná pozorování v rané fázi ontogeneze poskytl (Gao et al., 2009) u dvoutýdenních novorozenců, jednoletých a dvouletých dětí. Oproti předcházející studii, objevil primitivní známky primárních struktur DMN u novorozenců, které se rozvíjejí postupně až do věku dvou let spolu se sekundárními strukturami. V jeho vzorku novorozenců se primitivní DMN zobrazovala jako soubor šesti anatomicky separovaných a funkčně propojených regionů. Vysokou míru centrality a sílu funkční propojenosti projevil hlavně region PCC/Rsc, kdežto mPFC u dvoutýdenních novorozenců nevykazoval žádné známky centrality. U dětí 1 roku při pozorování přibýlo aktivity v dalších sedmi regionech, které se překrývají s aktivitou ve zralé DMN. Detailněji svou aktivitu projevíly regiony viz. Obr. č. 7. Podobně tak bylo pozorováno, že DMN u dvouletých dětí se zakládá na zmíněných 13 regionech korelujících s aktivitou regionů zralé DMN. K nim navíc přibýlo ještě 6 dalších aktivovaných v temporální oblasti mozku. Vyrůstající centralita nodu mPFC je zaznamenána až u dětí jednoho roku a teprve se více integruje mezi 1. a 2. rokem života, kdy je patrná tendence nárůstu centrality a denzity spojů regionu s ostatními regiony. Naměřené výsledky aktivity dětského mozku by podle Johnsona mohl ovlivnit fakt, že dětský mozek

při kognitivním zpracovávání ve fMRI a PET zobrazuje procentuálně daleko větší plochu aktivních regionů, než dospělý mozek, což může měření zkreslovat (Johnson, 2000).

Co se týče strukturální denzity spojů šedé a bílé hmoty v hlavních regionech DMN, jejich objem se zvyšuje z 67% u novorozenců na 90 % u jednoletých a znovu se snižuje na 78% u dvouletých. U dospělých pak byla DMN nadefinována jako zralá, a tudíž vykazující 100% denzitu funkčních spojení. Fluktuace naměřených hodnot může být způsobena zejména pokročením synaptického a axonálního prořezávání, které výrazněji začíná ve dvou letech života a pokračuje až do dospělosti (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher and de Courten, 1987). Mimo sekundární temporální regiony, Gao zaznamenal u všech 3 věkových skupin hlavní regiony DMN jako mPFC, PCC/Precuneus a Rsc. Celý vývoj denzity spojů od novorozence po 2 leté dítě je vidět na obr. č. 6. Na obr. č. 7. se ukazuje zesílení funkční korelace mezi regiony PCC a mPFC od narození po dospělého (Gao et al., 2009).



Obr.6. (A) Graf funkční konektivity pro 4 věkové skupiny. Síla spojů značí sílu funkční korelace mezi regiony. Silně korelující regiony jsou umístěny blízko sebe, oproti slabě korelujícím regionům, které jsou v grafu dále od sebe. (B) Tabulka stupně konektivity jednotlivých regionů. Stupeň je určen jako procento stávajících funkčních vazeb ze všech možných funkčních vazeb, které může region mít s dalšími regiony. Převzato z Gao et al., 2009.



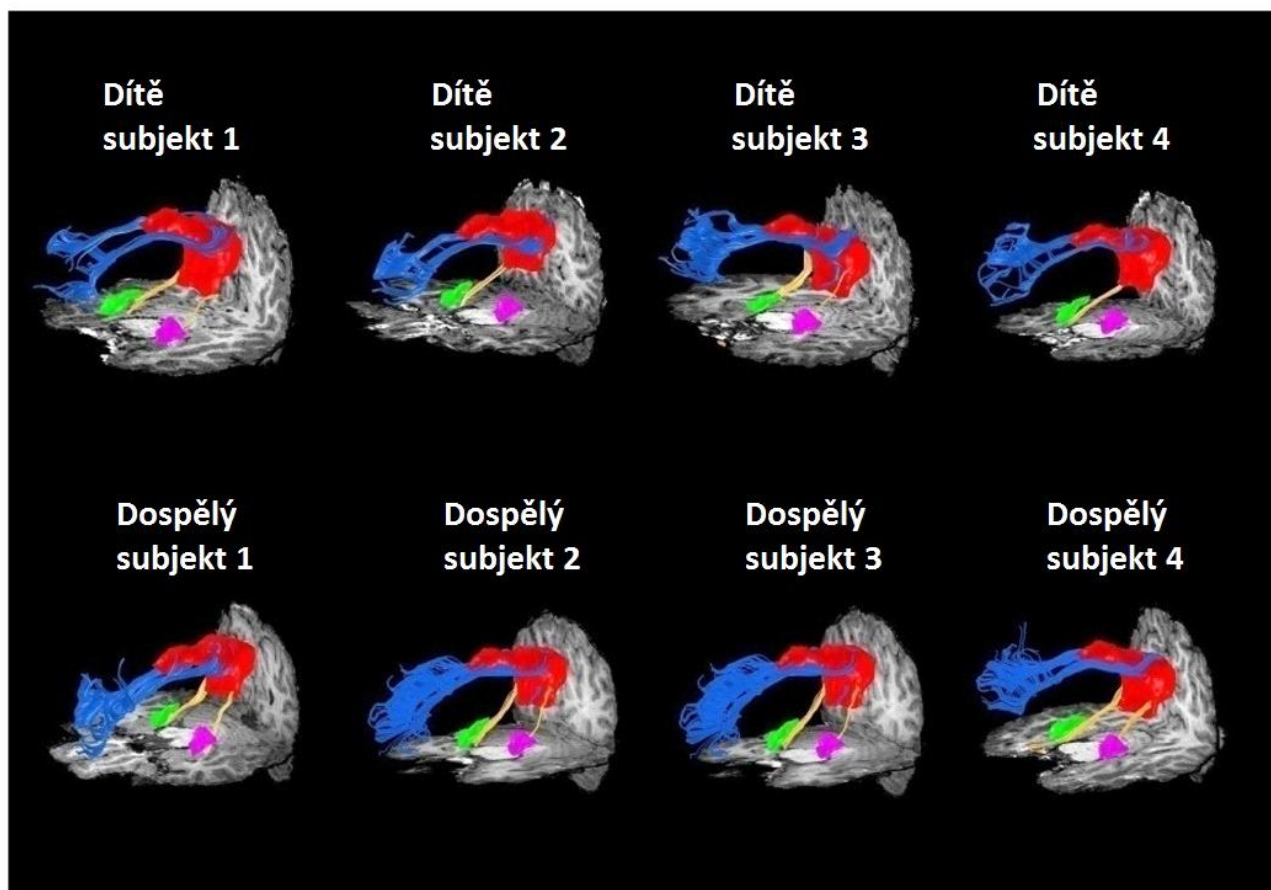
Obr.7. Narůstání hodnot funkční korelace mezi regiony mPFC a PCC od narození po dospělost. Regresivní analýza. Převzato z Gao et al., 2009.

5.2. Ontogeneze: školní věk a srovnání s dospělostí

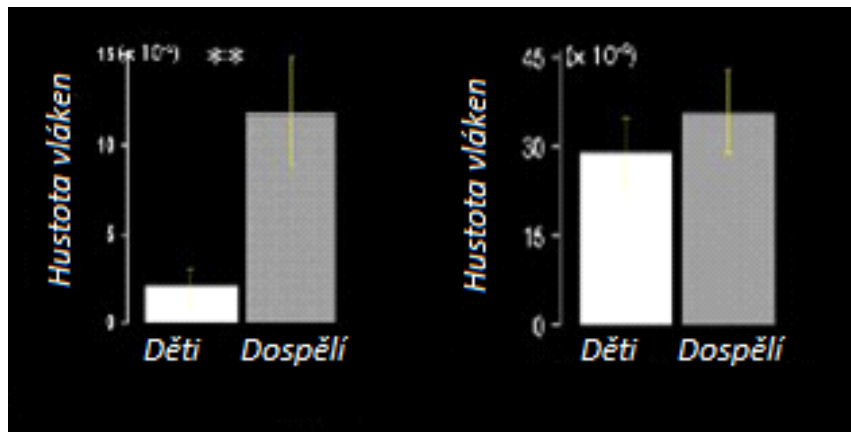
Stáří 7-9 let

Během dospívání prochází sekundární regiony strukturními změnami. Funkční změny v konektivitě jsou menší. Supekar et. al zaznamenal změny týkající se hlavně konektivity mezi PCC a MTL s AG. Při měření funkční konektivity těchto regionů u dětí (7-9 let) v porovnání s čerstvě dospělými (19-22 let) zjistil jen nepatrné změny, kdy je funkční konektivita dětské DMN jen mírně variabilní s tou dospělou. Naměřil však patrné strukturní změny. Bilaterální strukturní odlišnosti pozoroval v regionech MTL ve vztahu k PCC. Zatímco denzita vláken bílé hmoty mezi regionem PCC a pravým MTL nevykázala v porovnání skupin dětí a dospělých žádné změny, propojení mezi PCC a levým MTL se výrazně změnilo. Měření strukturní denzity vláken PCC - levý MTL zobrazilo menší počet vláken bílé hmoty u dětí v kontrastu s dospělými, což podporuje fakt, že tato struktura prochází výraznými anatomickými změnami během dospívání viz. obr.8. Behaviorální důsledky tohoto jevu zatím nejsou popsány žádnou studií. Co se týká funkční konektivity, ta se výrazně nelišila v P MTL ani v L MTL, kde obě struktury projevovaly stejnou funkční korelaci. Ta se pravděpodobně výrazně nemění ani během dalšího vývoje, jelikož u skupiny dospělých dobrovolníků vykazovala stejné hodnoty ve fMRI. Funkční zralost PCC-MTL konektivity je tak přítomna ještě před strukturní zralostí. I když je konektivita PCC - L MTL u dětí strukturně nezralá, nevykazuje odchylku ve funkční propojenosti od PCC - R MTL.

Za to by podle Supekar et. al. mohla zodpovídat silná inter-hemisferická funkční korelace obou bilaterálních regionů. Nejvýraznějšími změnami během dospívání prochází hlavně vazby dorsálního cingulum mezi mPFC a PCC (Supekar et al., 2010).



Obr.8. Strukturní denzita vláken mezi DMN regiony u čtyř dětí a čtyř dospělých získaná z DTI traktografie. Jednotlivé vztahy jsou značeny barvami: region PCC (červená), levé MTL (fialová), pravé MTL (zelená), spojení mezi mPFC a rostrální částí PCC (modrá), a vlákna mezi MTL a kaudální částí PCC (žlutá). Jen u poloviny dětí byla naměřena konektivita mezi PCC a levým MTL. U žádného subjektu nebyla naměřena konektivita mezi mPFC a MTL. Převzato ze Supekar et al., 2010.



Obr.9. A) DTI traktografie denzity vláken mezi PCC a levým MTL. Počet vláken na jednotku oblasti mezi PCC a levým MTL se jevil podstatně nižší u dětí, v porovnání s dospělými. B) DTI traktografie denzity vláken mezi PCC a pravým MTL. Nebyly naměřeny žádné významné rozdíly ve strukturní konektivitě mezi PCC a pravým MTL. Převzato ze Supekar et al., 2010.

Co se týká celkové propojenosti DMN regionů u dětí ve věku 7-9 let, poskytl v tomto směru významná pozorování Fair et al. ve studii z roku 2008. Z analýzy funkční konektivity charakterizoval povahu jednotlivých DMN regionů u dětí, které se aktivovaly ve vzoru tzv. modelu malého světa (viz. kapitola: Modely pro měření integrace funkčních sítí). Jako věkovou skupinu reprezentující zralou DMN si zvolil dobrovolníky nad 21 let, u kterých analýza funkční konektivity zobrazovala integrovanou síť s globálními vazbami. Při detailnějším zkoumání modelu malého světa u skupiny dětí se nezralá DMN prezentovala jako rozlišená na pět vzájemně separovaných komponent, kde každá disponovala vysokou mírou lokality a segregace. To znamená, že nody v jednom komponentu projevovaly jen nízké korelační aktivace s nody v jiném komponentu. Síla a intenzita vzájemných vazeb mezi komponenty je zobrazena na obr. 11. a 12. Hlavní regiony mPFC a PCC zde byly taktéž slabě funkčně propojeny (Fair et al., 2008). PCC a mPFC ve studii Supekar et. al. vykazovaly taktéž slabé strukturní vazby v cingulárním oblouku (Supekar et al., 2010). Na obr. 10. je zjevný rozdíl ve strukturní konektivitě mezi dětmi (7-9 let) a čerstvě dospělými (19-22 let).

Stáří 9-12 let

Thomason et. al. 2008 pozoroval DMN u dětí ve věku 9-12 let. U své experimentální skupiny pozoroval selektivní inhibici aktivity během exogenních úloh ve 3 oblastech, které se neshodovaly s mapou deaktivovaných regionů dospělých. Mezi ně patří oblasti insuly BA13, která se podílí na integraci vstupů a vyhodnocování informačních signálů z těla, postcentrálního gyru BA3, který se podílí na zpětnovazebné smyčce monitorování tělesného stavu, a inferiorního okcipitálního regionu BA18, který se podílí na vizuálním zpracování. Jeho pozorování poskytuje odlišnosti mezi dětskou a dospělou DMN, kde je patrná oslabená antikorelace DMN s aktivací dalších senzorických sítí. Aktivita DMN regionů spontánně koreluje s aktivitou sítí vizuální a SN a překrývá se s nimi svou aktivitou. Důvodem pro tuto aktivitu může být proces snižující se segregace a zvyšující integrace mezi jednotlivými sítěmi pozornosti, který probíhá během dospívání (Thomason et al., 2008). V tomto věku podle Uddina a Kellyho dochází k posilování antikorelací mezi sítěmi, kdy začínají fungovat odděleně, což je důležité pro další kognitivní vývoj (schopnosti přepínání pozornosti, mentalizace apod.) (Uddin et al., 2009). Thomason také ve své experimentální skupině zaznamenal největší DMN aktivitu v posteriorních regionech PCC a Pc, dále pak v ansáblech ventromediálních a dorsomediálních v prefrontálním kortexu PFC, což kopíruje masku aktivity dospělé DMN. Tato pozorování poskytují informace o tom, jak dynamicky se mění strukturní a funkční konektivita DMN ve věku 9-12 let. Vyskytuje se zde zvyšující se trend integrace a snižující segregace v rámci všech regionů DMN. DMN se také překrývá aktivitou s dalšími sítěmi, kde vzájemné vztahy podstupují procesy vedoucí k efektivní antikorelaci a k dozrávání síťových struktur.

Rozdíl mezi funkční konektivitou nezralé a zralé DMN je vidět na obr. 11 a 12. Rozdíl ve strukturní konektivitě je patrný na obr. 10.

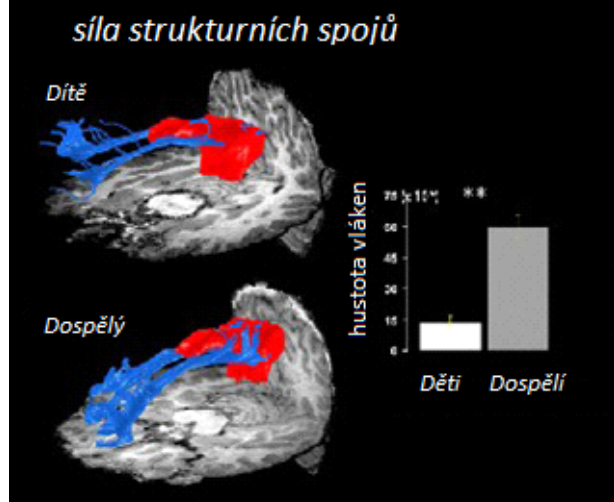
Stáří 13-17 let

Ve studii Uddin et al., 2009 pozorovali několik sítí u skupiny dětí (8-12 let), dospělých (19-24let) a dospívajících (13-17 let). Ve skupině dospívajících dosáhli stejných pozorování, které jsou patrné už u mladších skupin z jiných studií viz. výše, a to, že jejich DMN posiluje vazby v cingulárním oblouku mezi vmPFC a PCC/Pc. Pokračuje tak v trendu oslabující segregace a posilující integrace regionů v síti. Jednotlivé podnětem inhibované sítě také zvyšují svou funkční antikorelaci s ostatními sítěmi. Uddin naměřil výrazné posilující funkční korelace regionu ACC s ostatními regiony DMN v této věkové skupině. Tato pozorování podporují tvrzení, že klíčové zesilování strukturních a funkčních vazeb v ontogenezi DMN během dospívání probíhá zejména v anterior-posteriorní orientaci mezi mPFC a PCC.

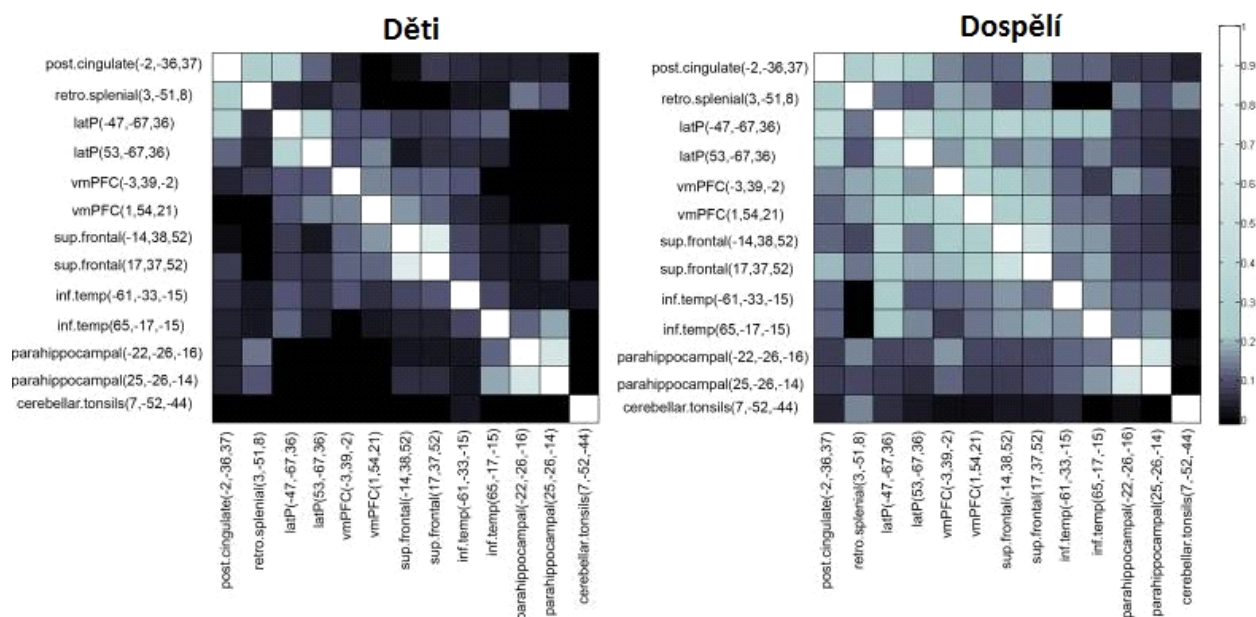
Stáří >21: Zralá DMN

Podle pozorování provedených na věkových skupinách od dětského věku po pokročilé stáří je patrný dynamický vývoj struktur DMN, kdy maxima ve strukturní konektivitě i denzitě dosahují ve fázi rané dospělosti, oproti nižším hodnotám v dětství a ve stáří. Dospělá DMN u zdravých jedinců nad 21 let (21-30 let) se projevuje největší funkční metabolickou korelací mezi jednotlivými regiony, oproti ostatním věkovým skupinám. Korelace jsou zesíleny zejména v anteriorně-posteriorním směru mezi mPFC a PCC/Pc regiony. Ve studii (Andrews-Hanna et al., 2007) provedla na 93 dospělých ve věku 18-93 let měření funkční konektivity anteriorních a posteriorních oblastí DMN. Výsledky zobrazují oslabenou funkční korelaci mPFC a PCC u zdravých starších dospělých (věk>60), oproti mladým dospělým (věk<40). Z výsledků podotýká, že úpadek kognitivních schopností se stárnutím koreluje s oslabováním funkční konektivity v DMN. Výsledky se shodují i se studií (Sambataro et al., 2010), kde zaznamenali narušenou schopnost deaktivace regionů během exogenních úloh spolu se sníženou funkční konektivitou u skupiny ve věku 55-90 let. Oproti tomu nedávná studie (Staffaroni et al., 2018) naměřila zvyšující se funkční konektivitu ještě ve věku 50-70 let, kdy v 70 dosahuje plató fáze a začíná její oslabování s dalším stárnutím. Odlišnost v naměřených výsledcích může být dána odlišnou metodologií jednotlivých studií. Nicméně ve všech zmíněných studiích bylo oslabování funkční konektivity DMN doprovázeno zhoršováním výkonů během kognitivních úloh zahrnující pracovní i epizodickou paměť.

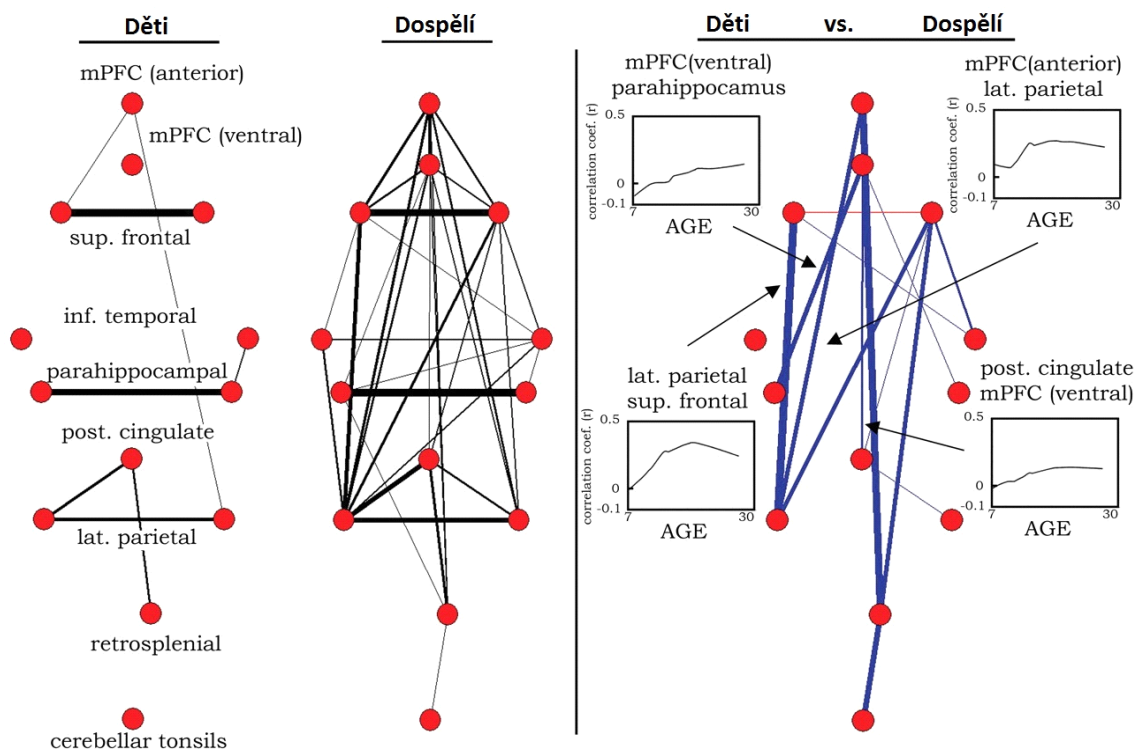
Změny ve strukturní konektivitě (DTI)



Obr.10.DTI traktografie strukturních vazeb spojujících PCC a mPFC (modrá barva). Graf zobrazuje hodnotu počtu vazeb na jednotku oblasti mezi PCC a mPFC, která je významně nižší u dětí (7-9 let), než u čerstvě dospělých (19-22 let). Převzato ze Supekar et al., 2010.



Obr.11. Korelační matrice reprezentující funkční konektivitu jednotlivých regionů DMN u dětí a dospělých. Tmavší boxy reprezentují nízký korelační koeficient mezi regiony, kdežto světlejší boxy reprezentují silnější korelaci. Kvalitativně dospělá DMN vykazuje silnější korelační koeficient mezi regiony, než dětská síť. Převzato z Fair et al., 2008.



Obr.12. Graf vizualizuje korelační matici zobrazenou na obr. 12. reprezentující anatomickou organizaci struktur DMN. 18 měřených ROIs je jen mírně propojeno u dětí ve věku 7-9 let. Oproti tomu u dospělých ve věku 21-31 let jsou DMN regiony silně funkčně propojeny a plně integrovány do zralé DMN. Síla linií koreluje se silou vazeb propojující regiony. Významné funkční změny mezi nezralou a zralou DMN jsou vyznačeny na grafu vpravo. Síla modrých linií reprezentuje vyšší funkční propojenost regionů u dospělých více než u dětí. Funkční propojenost bilaterálních regionů jako MTL a supF se jeví silná u dětí, stejně jako u dospělých. Jeden typ vazeb je patrný vyšší u dětí, než u dospělých. A to mezi superior frontálními regiony (červená linie). Převzato z Fair et al., 2008.

Věk	Významná pozorování (Fc) během klidového stavu	Charakteristika sítě	Studie
2 týdny – 1 měsíc	Aktivita: PCC, mPFC, TL, R OL, PL, B FL	Uspořádání malého světa Segregace > Integrace	Fransson 2007 Gao 2009
1 rok	Aktivita: vmPFC, dmPFC, HF R, HF L, LTC R, LTC L, PCC, PCC2, Inf temporal R, Inf temporal L, IPL R, IPL L, PL	Uspořádání malého světa Segregace > Integrace	Gao 2009

2 roky	Aktivita: vmPFC, dmPFC, HF R, HF L, LTC R, LTC L, PCC1, PCC2, PCC3, Inf temporal R, Inf temporal L, IPL R, IPL L, lateral parietal R, supT L, supT R, ACC, OFC L, PHC L	Uspořádání malého světa Segregace > Integrace	Gao 2009
7-9 let	Aktivita: vmPFC, dmPFC, Post.cingulate, lat.parietal L, lat.parietal R, supF L, supF R, inf.temporal L, inf.temporal R, PHC L, PHC R, Cerebrální tonsily, Rsc	Uspořádání malého světa Segregace > Integrace DMN rozdělená do pěti funkčně segregovaných oblastí. Oslabené strukturní spoje PCC-MTL L	Supekar 2010 Fair 2008
9-12 let	Aktivita: insula BA13, inferior okcipitální region BA18, postcentrální gyrus BA3, PCC, Rsc, Pc, vmPFC, dmPFC,	Globalizace vazeb, oslabující segregace, posilující integrace a propojenost regionů, progresivní antikorelace s ostatními sítěmi	Thomason 2008 Uddin 2009
13-17 let	Aktivita: vmPFC, dmPFC, PCC, LTC R, LTC R, HF L, HF R, IPL L, IPL R, ACC,	Progresivní posilování vazeb v anteriorně- posteriočním směru	Uddin 2009
>21 let	Aktivita: mPFC, ACC, PCC, IPL, HF, PHC, LTC, TP, TPJ	Maxima ve funkční konektivitě, antikorelace s CEN, silné strukturní a funkční vazby v anteriorně-posteriočním směru	Fair 2008, Buckner 2008, Supekar 2010, Andrews-Hanna 2010

Tabulka 1. Měřené aktivity regionů v různých věkových skupinách, významné změny v uspořádání aktivních regionů funkční masky DMN a studie, ze kterých pozorování vychází.

				Věk						
Struktury				2 týdny - 1 měsíc	1 rok	2 roky	7-9 let	9-12 let	13-17 let	21-30 let
FL	CMS	PFC	supF				x			
			OFC			X				
		ACC	mPFC	x	X	X	x	X	x	x
			LS	insula					X	
		PL		PCC	x	X	X	x	X	x
Rsc							x	X	x	x
Pc								X	x	x
			AG							x
			IPL		X	X	x		x	x
			PG					X		
			TPJ							x
TL		MTL	PHC	x		X	x			x
			HF		X	X			x	x
				X	X			x	x	
	LTC	ITL		X	X	x				
		supT			X					
	TP								x	
CL			CT				x			
OL				x				X		

Tabulka 2. Souhrn aktivace regionů DMN v různých věkových skupinách založený na jednotlivých studiích. Stejná barva znázorňuje vyšší vzájemnou korelaci regionů v rámci ansáblů. Přerušovaná barva znázorňuje zařazení sub-regionu ke dvěma anatomicky vyšším strukturám.

5.3. Antikorelace s ostatními sítěmi

Vztahy jednotlivých sítí kognice se mění během ontogeneze. Postupně, jak se mozek vyvíjí, utváří regiony jasnější hranice jejich aktivity a posilují svou integritu ve specifických úkonech. Od dětství po dospělost se podnětem aktivované CEN a podnětem inhibované DMN sítě v mnoha úkonech překrývají svou aktivitou, a teprve postupně, jak dozrávají a integrují jejich vnitřní regiony, formují se jako celé samostatné jednotky. Antikorelace je základní vlastností ve vztahu sítí pro normální vývoj kognice a v dospívání prochází výraznou změnou (Fox et al., 2005). Podílí se na ní aktivita salientní sítě SN a její disfunkce vedou k narušenému přepínání mezi CEN a DMN (Bressler and Menon, 2010; Nekovarova et al.,

2014; White et al., 2010). Ve studii u dospělých se kvalita negativní korelace pojila s lepším kognitivním výkonem. Jedinci s naměřenou silnou antikorelací mezi DMN a CEN regiony projevili rychlejší a méně proměnlivé reakční časy, než ti se slabou antikorelací (Fornito et al., 2012). Weissman a jeho tým podpořili toto pozorování ve studii, kde zaznamenali, že nedostatečné potlačení aktivity DMN a méně výrazná antikorelace s regiony CEN doprovázely úpadky v pozornosti a delší reakční časy. Síla negativní korelace tak podle něj ovlivňuje kvalitu kognitivního výkonu (Weissman et al., 2006). Antikorelace sítí je také narušena u pacientů s ADHD (Liddle et al., 2011; Uddin et al., 2008), s poruchou autistického spektra (Assaf et al., 2010; Spencer et al., 2012) a u schizofrenie (Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

V dětství se CEN a DMN neaktivují jako homogenní jednotlivé celky, ale interagují spolu jako fluktuace gradientu aktivity jednotlivých korelovaných a antikorelovaných subregionů v závislosti na vykonávané úloze (Anderson et al., 2011). CEN a DMN u dětí (8-12) zobrazovaly výrazné pozitivní korelace. Ty přecházely do negativních korelací u dospívajících ve věku 13-17, až se segregovaly do výrazně antikorelujících regionů u dospělých (18-24) (Chai et al., 2014). Oslabování společné aktivity a posilování segregace mezi sítěmi pozoroval i Sherman ve studii z roku 2014 ve vzorku věkového rozmezí 10 - 13 let. U 10letých regiony CEN zobrazovaly pozitivní korelace a vyšší integraci s regiony mPFC a PCC, oproti 13 letým, u kterých mPFC a PCC zobrazovaly zvýšenou negativní korelaci s CEN regiony a vyšší vnitřní integraci (Sherman et al., 2014). Překrývající aktivita CEN a DMN u dětí byla pozorována mezi několika dalšími regiony. Fair et al., 2007 naměřili u dětí překrývající se aktivitu CEN a DMN v regionech dlPFC a mPFC. S věkem došlo k výrazné funkční segregaci mezi těmito regiony a k posílení antikorelace dlPFC a mPFC v segregaci obou sítí (Fair et al., 2007). Dozrávání antikorelačních vztahů posiluje proces segregace a integrace jednotlivých regionů. Zatímco korelace aktivity podporuje integritu regionů a spolupráci neuronové aktivity ve zpracování informací určitého typu, antikorelace regionů podporuje segregaci a relokaci zdrojů od jednoho typu kognice k druhému, a podílí se tak na aktivaci vhodné sítě pro danou činnost. Z pozorování funkční konektivity plyne, že DMN a CEN mohou být v dětství situovány jako překrývající se síť formující jeden funkční celek, který se liší v gradientech aktivity jednotlivých fragmentů, které spolu pozitivně a negativně korelují. Během dospívání pak přechází do vzájemného kontrastu a výrazně posilují antikorelaci a relokaci zdrojů pro efektivní kognitivní zpracování.

6. Závěr

Ze studií vyplývá, že během ontogeneze Default mode network dochází k reorganizaci neuronálních struktur skrze segregaci a integraci. Jednotlivé anatomické regiony fungují v odlišných funkčních kontextech v různých obdobích během vývoje. Primitivní DMN disponuje segregovanými regiony s vazbami na krátké vzdálenosti a skládá se z několika funkčních oblastí, které popisuje model sítě malého světa. Během vývoje neuronálních map dochází k prořezávání a myelinizaci, která má za následek zanikání starých a tvorbu nových strukturních a funkčních vztahů v rámci sítě za neustálého ustavování dynamické rovnováhy. Regiony DMN spolu začínají silněji korelovat a v období puberty se integrují do globální sítě s vazbami na dlouhé vzdálenosti. Tento proces podporuje nárůst antikorelace s dalšími sítěmi jako CEN. Zralé funkční vazby DMN se stabilizují v pozorovaných skupinách mezi 21-30 rokem života a v pozdější dospělosti podstupují další pokles v konektivitě. Dozrávání těchto funkčních a strukturních vazeb zdá se být základem pro běžnou zdravou kognici dospělého člověka a jejich pozorovaná narušení souvisí s různými neurodegenerativními patologiemi jako Alzheimerova choroba, schizofrenie, ADHD, autismus a další.

Z pozorovaných korelačních a antikorelačních vztahů nemůžeme určit, že by DMN regiony byly v dětství vzájemně izolované fragmenty nezralé dospělé DMN sítě, spíše jsou integrovány do odlišných síťových struktur u dětí a dospělých, a tvoří tak lokální vzájemně odlišné kontexty. Transformace do zralé DMN sítě dynamicky probíhá během dospívání a je doprovázena funkčními i strukturními změnami, zejména v anteriorně-posteriorním směru mezi mPFC a PCC. Tyto rozdíly mohou být dány tím, že jsou na dětskou a dospělou kognici vyvíjeny zcela jiné požadavky, které vyžadují odlišný způsob zpracování.

Současné studie ontogeneze DMN se od sebe často odlišují metodikou, včetně způsobu identifikace regionů sítě a odlišných prahových hodnot pro měření jejich funkční aktivity. Proto při vycházení z těchto pozorování nelze poznatky zcela jednotně slučovat dohromady a je vyžadována další práce, která statisticky a metodologicky upevní výzkum funkčních sítí v kognici člověka.

7. Použitá literatura

- Ackerman, B.P., 1981. Young children's understanding of a speaker's intentional use of a false utterance. *Dev. Psychol.* 17, 472–480. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.17.4.472>
- Amsterdam, B., 1972. Mirror self-image reactions before age two. *Dev. Psychobiol.* 5, 297–305. <https://doi.org/10.1002/dev.420050403>
- Anderson, J.S., Ferguson, M.A., Lopez-Larson, M., Yurgelun-Todd, D., 2011. Connectivity Gradients Between the Default Mode and Attention Control Networks. *Brain Connect.* 1, 147–157. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0007>
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G.L., Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 1995. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 152, 1576–1585. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1576>
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L., 2010. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* 65, 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2007. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56, 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V.D., Miller, L., Stevens, M.C., Sahl, R., O'Boyle, J.G., Schultz, R.T., Pearlson, G.D., 2010. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage* 53, 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.067>
- Beckmann, M., Johansen-Berg, H., Rushworth, M.F.S., 2009. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 1175–1190. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009>
- Bressler, S.L., Menon, V., 2010. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.* 14, 277–290. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>
- Buckner, R.L., Carroll, D.C., 2007. Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci.* 11, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>
- Chai, X.J., Ofen, N., Gabrieli, J.D.E., Whitfield-Gabrieli, S., 2014. Selective Development of Anticorrelated Networks in the Intrinsic Functional Organization of the Human Brain. *J. Cogn. Neurosci.* 26, 501–513. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00517
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Drury, H.A., Linenweber, M.R., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Van Essen, D.C., Shulman, G.L., 1998. A Common Network of Functional Areas for Attention and Eye Movements. *Neuron* 21, 761–773. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80593-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80593-0)
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S. a. R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Dosenbach, N.U.F., Visscher, K.M., Palmer, E.D., Miezin, F.M., Wenger, K.K., Kang, H.C., Burgund, E.D., Grimes, A.L., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2006. A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron* 50, 799. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>
- Fair, D.A., Cohen, A.L., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A., Miezin, F.M., Barch, D.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2008. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 4028–4032. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800376105>
- Fair, D.A., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A., Cohen, A.L., Brahmbhatt, S., Miezin, F.M., Barch, D.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2007. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13507–13512. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705843104>

- Fink, G.R., Markowitsch, H.J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., Heiss, W.D., 1996. Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 4275–4282.
- Fonagy, P., Target, M., 1997. Attachment and reflective function: Their role in self-organization. *Dev. Psychopathol.* 9, 679–700.
- Fonagy, P., Target, M., 1996. Playing with reality: I. Theory of mind and the normal development of psychic reality. *Int. J. Psychoanal.* 77 (Pt 2), 217–233.
- Fornito, A., Harrison, B.J., Zalesky, A., Simons, J.S., 2012. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 12788–12793. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204185109>
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Essen, D.C.V., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fransson, P., Skiöld, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., Lagercrantz, H., Åden, U., 2007. Resting-state networks in the infant brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 15531–15536. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704380104>
- Gao, W., Zhu, H., Giovanello, K.S., Smith, J.K., Shen, D., Gilmore, J.H., Lin, W., 2009. Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 6790–6795. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811221106>
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., Rapoport, J.L., 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 2, 861. <https://doi.org/10.1038/13158>
- Groeschel, S., Vollmer, B., King, M.D., Connelly, A., 2010. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* 28, 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.06.004>
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E., 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 4259–4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Huttenlocher, P.R., 1979. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195–205.
- Huttenlocher, P.R., de Courten, C., 1987. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum. Neurobiol.* 6, 1–9.
- Johnson, M.H., 2000. Functional Brain Development in Infants: Elements of an Interactive Specialization Framework. *Child Dev.* 71, 75–81. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00120>
- Leslie, A.M., 1987. Pretense and representation: The origins of “theory of mind.” *Psychol. Rev.* 94, 412–426. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.94.4.412>
- Li, W., Mai, X., Liu, C., 2014. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 74. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>
- Liddle, E.B., Hollis, C., Batty, M.J., Groom, M.J., Totman, J.J., Liotti, M., Scerif, G., Liddle, P.F., 2011. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52, 761–771. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x>
- Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Bullmore, E.T., MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen, S., 2011. Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *NeuroImage* 56, 1832–1838. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.067>
- Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Bullmore, E.T., Wheelwright, S.J., Sadek, S.A., Suckling, J., MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen, S., 2010. Shared neural circuits for mentalizing about the self and others. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 1623–1635. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21287>
- McCormick, C., Protzner, A.B., Barnett, A.J., Cohn, M., Valiante, T.A., McAndrews, M.P., 2014. Linking DMN connectivity to episodic memory capacity: What can we learn from patients with medial temporal lobe damage? *NeuroImage Clin.* 5, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.008>

- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Moran, J.M., Macrae, C.N., Heatherton, T.F., Wyland, C.L., Kelley, W.M., 2006. Neuroanatomical Evidence for Distinct Cognitive and Affective Components of Self. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 1586–1594. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.9.1586>
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., Spaniel, F., 2014. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 171. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>
- Northoff, G., Bermpohl, F., 2004. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn. Sci.* 8, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>
- Ongür, D., Ferry, A.T., Price, J.L., 2003. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 460, 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Ongür, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 10, 206–219.
- Palomero-Gallagher, N., Vogt, B.A., Schleicher, A., Mayberg, H.S., Zilles, K., 2009. Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2336–2355. <https://doi.org/10.1002/hbm.20667>
- Parvizi, J., Van Hoesen, G.W., Buckwalter, J., Damasio, A., 2006. Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 1563–1568. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507729103>
- Power, J.D., Schlaggar, B.L., Lessov-Schlaggar, C.N., Petersen, S.E., 2013. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron* 79. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.035>
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sambataro, F., Murty, V.P., Callicott, J.H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D.R., Mattay, V.S., 2010. Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol. Aging* 31, 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Saxe, R., 2006. Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.001>
- Schacter, D.L., Tulving, E., 1994. What are the memory systems of 1994?, in: *Memory Systems 1994*. The MIT Press, Cambridge, MA, US, pp. 1–38.
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Sherman, L.E., Rudie, J.D., Pfeifer, J.H., Masten, C.L., McNealy, K., Dapretto, M., 2014. Development of the Default Mode and Central Executive Networks across early adolescence: A longitudinal study. *Dev. Cogn. Neurosci.* 10, 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.002>
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1997. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 648–663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309–315. <https://doi.org/10.1038/nn1008>
- Spencer, M.D., Chura, L.R., Holt, R.J., Suckling, J., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S., 2012. Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. *Mol. Autism* 3, 15. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-15>

- Sporns, O., 2013. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.015>
- Sporns, O., 2007. Brain connectivity. *Scholarpedia* 2, 4695. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.4695>
- Sporns, O., Honey, C.J., Kötter, R., 2007. Identification and classification of hubs in brain networks. *PloS One* 2, e1049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001049>
- Squire, L.R., Stark, C.E.L., Clark, R.E., 2004. The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 279–306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V., 2008. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Staffaroni, A.M., Brown, J.A., Casaletto, K.B., Elahi, F.M., Deng, J., Neuhaus, J., Cobigo, Y., Mumford, P.S., Walters, S., Saloner, R., Karydas, A., Coppola, G., Rosen, H.J., Miller, B.L., Seeley, W.W., Kramer, J.H., 2018. The Longitudinal Trajectory of Default Mode Network Connectivity in Healthy Older Adults Varies As a Function of Age and Is Associated with Changes in Episodic Memory and Processing Speed. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 38, 2809–2817. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3067-17.2018>
- Supekar, K., Uddin, L.Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M.D., Menon, V., 2010. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *NeuroImage* 52, 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.009>
- Tao, Y., Liu, B., Zhang, X., Li, J., Qin, W., Yu, C., Jiang, T., 2015. The Structural Connectivity Pattern of the Default Mode Network and Its Association with Memory and Anxiety. *Front. Neuroanat.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00152>
- Thomason, M.E., Chang, C.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D.E., Greicius, M.D., Gotlib, I.H., 2008. Default-Mode Function and Task-Induced Deactivation Have Overlapping Brain Substrates in Children. *NeuroImage* 41, 1493–1503. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.029>
- Tononi, G., Sporns, O., Edelman, G.M., 1994. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 5033–5037. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.5033>
- Uddin, L.Q., Clare Kelly, A.M., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2009. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum. Brain Mapp.* 30. <https://doi.org/10.1002/hbm.20531>
- Uddin, L.Q., Kelly, A.M.C., Biswal, B.B., Margulies, D.S., Shehzad, Z., Shaw, D., Ghaffari, M., Rotrosen, J., Adler, L.A., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2008. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J. Neurosci. Methods* 169, 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.11.031>
- Vogt, B.A., Finch, D.M., Olson, C.R., 1992. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2, 435–443.
- Vogt, B.A., Laureys, S., 2005. Posterior Cingulate, Precuneal & Retrosplenial Cortices: Cytology & Components of the Neural Network Correlates of Consciousness. *Prog. Brain Res.* 150, 205–217. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50015-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50015-3)
- Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393, 440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- Weissman, D.H., Roberts, K.C., Visscher, K.M., Woldorff, M.G., 2006. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.* 9, 971–978. <https://doi.org/10.1038/nn1727>
- White, T.P., Joseph, V., Francis, S.T., Liddle, P.F., 2010. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 123, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.020>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D.E., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wimmer, H., Perner, J., 1983. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children’s understanding of deception. *Cognition* 13, 103–128.

Yakovlev, P., Lecours, A., 1966. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. Oxf.
UK Blackwell Sci.